

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.32.038

· 专论与综述 ·

热敏 TRPV3 通道的门控调节与功能研究进展*

王康 闫楠楠 梁珂维 梅凯迪 姚镜[△]

(武汉大学生命科学院 湖北 武汉 430072)

摘要: TRPV3 通道是一种对 Ca²⁺ 具有较高选择通透能力的非选择性阳离子通道。它是 TRPV 通道家族的一员,在多种组织中均有分布。TRPV3 通道可以被温热温度(31~39 °C)及多种化学激动剂所激活,并受到机体内受到多种生理因子的调控。TRPV3 通道在维持机体正常生理功能中具有重要作用。研究发现 TRPV3 通道基因的缺失或异常会导致毛发生长异常或皮肤病的发生,特别是近期发现 TRPV3 通道的获得性功能突变会导致一种比较罕见的人类遗传性疾病——奥姆斯特德综合征 (Olmsted syndrome, OS)。本文从 TRPV3 通道的分布、功能、调控以及靶向药物开发等方面进行了概述。

关键词: TRPV3 通道;门控调节;生理功能;药物开发

中图分类号:R966 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)32-6371-05

Research Progress of Gating and Function of Thermo-sensitive TRPV3 Channel*

WANG Kang, YAN Nan-nan, LIANG Ke-wei, MEI Kai-di, YAO Jing[△]

(School of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430072, China)

ABSTRACT: TRPV3 channel is a non-selective cation channel which has high permeability to Ca²⁺. It is a member of TRPV channel family which is distributed in many tissues. TRPV3 can be activated by warm temperature (31~39 °C) and various kinds of chemical agonists and regulated by lots of physiological factors. TRPV3 plays an important role in maintaining the normal function of organism. Researches showed that the loss or the abnormality of TRPV3 gene could result in the irregular growth of hair and the genesis of skin disorders, of which a recent finding indicated that the gain of function mutation of TRPV3 gene would lead to a rare human genetic disease Olmsted syndrome. The distribution, function, modulation and the therapeutic target of TRPV3 is reviewed in this article.

Key words: TRPV3; Gating; Physiological function; Drug development

Chinese Library Classification(CLC): R966 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)32-6371-05

前言

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道是一类广泛分布于多种组织和器官中的非选择性阳离子通道,根据氨基酸序列同源性,哺乳动物类 28 种 TRP 通道可以分为 TRPC (Canonical), TRPV (Vanilloid), TRPM (Melastatin), TRPP (Polycystin), TRPA (Ankyrin), TRPML (Mucolipin) 和 TRPN (NOMP-C) 七个亚家族。TRP 通道参与机体内多种生理过程,如机械性感知,温度感知,细胞增殖分化以及细胞免疫等。TRPV 通道家族是目前研究较多的 TRP 通道,尤其是 TRPV1 通道,目前已证实其在疼痛感知中起到了重要的作用。在过去的几年中,许多制药公司靶向 TRPV1 通道进行了大量的止痛药物开发设计,并在临床取得了一定的进展^①。

TRPV3 通道作为与 TRPV1 同家族的通道,其在氨基酸序列上与 TRPV1 通道有着约 40% 的同源性,因而二者在某些方

面具有类似的特性。然而,TRPV3 通道在分布与通道特性方面也有着自己独特的一面。例如,TRPV1 通道主要分布在感觉神经元上,而 TRPV3 通道则主要分布在皮肤角质化细胞中。TRPV1 通道不具敏化特性,而 TRPV3 通道则具有敏化特性。新近研究发现在人类中存在一种与 TRPV3 通道功能异常密切相关的人类遗传性疾病——奥姆斯特德综合征 (Olmsted syndrome, OS)^②,该病给患者带来了极大的痛苦,目前尚未找到治疗该病的有效方法。鉴于 TRPV3 通道在 OS 发生过程中扮演了相当重要的角色,因此,围绕 TRPV3 通道进行相关工作的展开或许为治疗该病提供一些思路。尽管目前人们对 TRPV3 通道有了一定的了解,然而它的结构尚未被解析出来,其结构的解析会为我们更加全面地了解它的功能提供一些帮助。在此,我们对目前关于 TRPV3 通道的研究现状做一个综述。相信随着研究的深入,与 TRPV3 通道的相关问题有望迎刃而解,并为临床上治疗相关疾病提供可靠的理论基础。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31271209)

作者简介:王康(1990-),硕士研究生,主要研究方向:细胞膜离子通道的结构与功能, E-mail: m15072470482_1@163.com

[△] 通讯作者:姚镜(1977-),博士生导师,主要研究方向:细胞膜离子通道的结构与功能,电话:027-68752148, E-mail: jyao@whu.edu.cn

(收稿日期:2016-12-30 接受日期:2017-01-23)

1 TRPV3 通道的基因、结构及分布

2002年, Peier, Xu, Smith 等^[3-5]三个科研小组几乎同时报道了 TRPV3 基因的克隆及功能鉴定。在人类中, *Trpv3* 基因位于染色体 17p13, 全长约 47.5 Kbs, 包含 18 个外显子, 紧邻 *Trpv1* 基因(间距约为 7.45 Kbs)。小鼠 *Trpv3* 基因位于染色体 11B4, 全长约 30 Kbs, 包含 18 个外显子, 也紧邻 *Trpv1* 基因(间距约为 7 Kbs)。由于存在可变剪接, 人类 *Trpv3* 基因编码的 TRPV3 通道蛋白存在几种不同的剪接体形式(如 790 aa、791 aa 及 765 aa), 通常以 790 aa 形式存在。

TRPV3 是一种对 Ca^{2+} 具有较高选择通透能力的非选择性

阳离子通道($P_{\text{Ca}^{2+}}/P_{\text{Na}^{+}}$ 值约为 10^{6}), 通道孔区还会随刺激强度不同而发生变化, 比如在受到特定的激动剂刺激时, 其孔区会膨胀变大(dilation), TRPV3 通道电流具有明显的外向整流特性, 其单通道电导值约为 170 pS。

目前, Cao^[7] 等使用单颗粒冷冻电子显微镜技术成功地解析了 TRPV1 通道蛋白的结构, 而 TRPV3 通道蛋白结构尚未得到解析。类似于 TRPV1 通道蛋白结构, 人们推测 TRPV3 单体也具有六次跨膜结构, 其 N 末端和 C 末端均在胞内, S5 与 S6 之间的凹陷环形成离子通过的孔区, 在 N 末端 167 到 363 位氨基酸残基存在 6 个锚蛋白重复序列。TRPV3 通道拓扑结构图如图 1 所示。

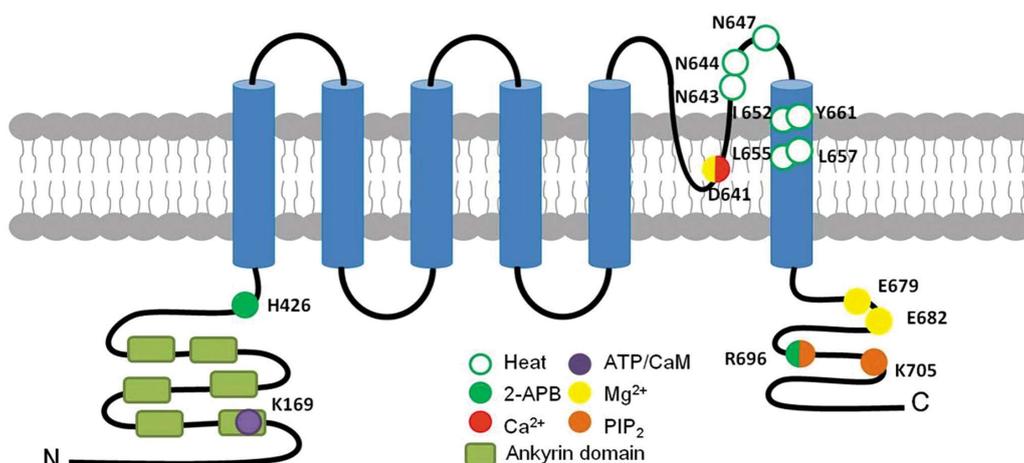


图 1 TRPV3 通道拓扑结构及功能性重要位点分布

Fig.1 Topology of TRPV3 channel and location of functionally important sites

TRPV3 通道主要分布在皮肤角质化细胞和毛囊周围细胞中, 不同物种中分布部位有些差异, 在人类感觉神经纤维(如背根神经节、三叉神经节)和中枢神经系统中 TRPV3 通道的表达, 而在啮齿类动物感觉神经节中仅在转录水平检测到了 *Trpv3* 的表达, 在蛋白水平上并未检测到 TRPV3 通道的表达。除此之外, 在人和啮齿类动物其他部位, 如口腔、鼻孔、气管、结肠末端等处也发现有 TRPV3 通道的表达^[8]。最近在小鼠脂肪细胞及子宫绕动脉中也检测到了 TRPV3 通道的表达^[9,10]。

2 TRPV3 通道的激活特性及门控调节

TRPV3 通道是 TRPV 通道家族中唯一具有敏化特性的通道, 它除了可以被温热刺激($31\sim 39\text{ }^{\circ}\text{C}$)激活外, 还可以被多种人工或天然的化学物质激活或抑制, 同时, 在体内也可受到多种信号通路的调节。

2.1 TRPV3 通道的敏化特性

与同家族中的其它 TRP 通道相比, TRPV3 通道在受到重复刺激时表现出独特的敏化特性, 通道电流随刺激次数的增加而在一定范围内逐渐增大, 这一过程我们称之为敏化。如图 2A 所示, 钳制电压为 -60 mV 的全细胞记录模式下, 使用 $30\text{ }\mu\text{M}$ 2-APB 刺激异源表达在 HEK293T 细胞中的小鼠 TRPV3 通道, 每次刺激时间控制在 20 s , 电流在重复刺激下逐渐增大, 约 23 次后达到稳态电流。图 2B 显示的是 TRPV3 通道的敏化过程 ($n=5$)。另外, 敏化反应发生后 TRPV3 通道电流在发生了较大

变化, 约增加了 130 ± 20 倍 ($n=5$, 图 2C)。TRPV3 通道的敏化特性的分子机制较为复杂, Dr. Zhu 研究小组研究认为 Ca^{2+} 在此过程中起到了重要的作用, 胞外 Ca^{2+} 可以通过与 TRPV3 孔区外环的带负电荷的氨基酸残基 D641 的相互作用而抑制 TRPV3 通道电流, 胞内 Ca^{2+} 则可通过激活钙调蛋白(calmodulin, CaM)并与通道的 N 端发生相互作用而抑制 TRPV3 通道电流^[11]。Dr. Qin 研究小组研究发现 TRPV3 通道的敏化过程可以不依赖 Ca^{2+} 的形式存在, 敏化反应是通道蛋白固有的一种属性, 与通道门控相关^[12]。他们认为 TRPV3 通道的敏化现象实际上是一种使用依赖性(use dependent 或 hysteresis), 由于通道由开放态向关闭态转换的速率较低所致。

2.2 TRPV3 通道的温度响应

TRP 通道家族中存在一些与温度感知相关的通道, 如 TRPV1-4、TRPM2-5、TRPA1 以及 TRPM8, TRPV3 的温度激活阈值为 $31\sim 39\text{ }^{\circ}\text{C}$, Q_{10} 值为 $6.6\sim 17.3$ 。目前对于 TRPV3 热激活的分子机制尚不完全清楚, Grandl 等^[13]筛选了 14000 个随机突变克隆, 发现位于 S6 跨膜片段和临近的通道孔螺旋(pore loop)上的五个氨基酸残基(N643, I644, N647, L657 和 Y661)对 TRPV3 的热激活起着重要的作用, 随后, Kim 等^[14]在上述位点附近发现 I652 和 L655 也介导了 TRPV3 的热响应。这些位点的突变并不影响 TRPV3 通道对化学激动剂以及电压的响应。Yao^[15]等通过片段互换实验, 发现位于锚蛋白重复序列和 S1 之间的约 80 个氨基酸残基片段对 TRPV3 的热激活也起着不可

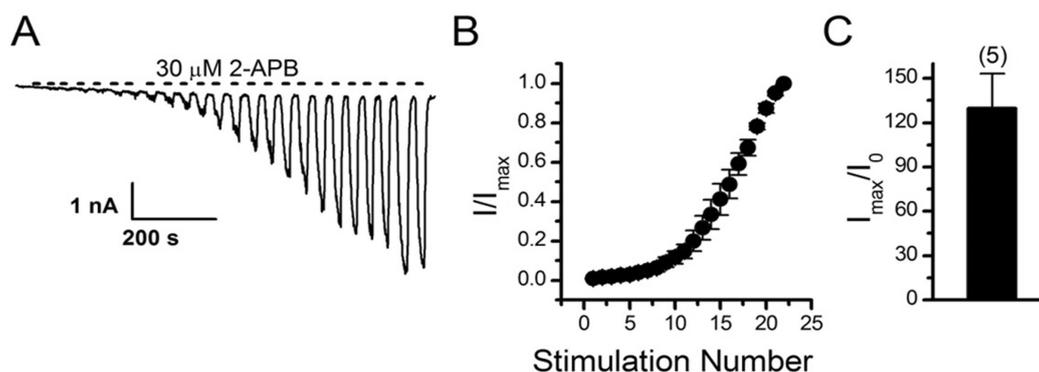


图2 TRPV3 通道电流的敏化

Fig.2 Sensitization of TRPV3 channel currents

(A) Exemplar trace of mouse TRPV3 channel activity evoked by repeated application of 30 μ M 2-APB. Recordings were from transiently transfected HEK 293T cells held at -60 mV. (B) For the time course, currents were normalized by the maximum values after sensitization. (C) The relative increase of currents obtained during the first and the last stimulation was plotted.

或缺的作用。

2.3 外源化学配体及内源性激动剂

TRPV3 除了可以被温度激活以外,也可被多种化学激动剂激活。如合成化合物 2-氨基乙氧基联苯硼酸盐(2-APB), 2-APB 最初是作为 IP3 受体的抑制剂被报道的,后来发现其对多种通道具有调节作用,如对储存控制型通道(store-operated channels, SOCs)具有抑制作用,对 TRP 通道家族中的 TRPV1-3 具有激活作用。Hu 等^[16]通过随机突变筛选实验,发现位于 TRPV3 N 末端的 H426 和位于 C 末端 TRP-box 区域内的 R696 对 2-APB 的激活起着重要的作用,并且不影响 TRPV3 对电压和樟脑的敏感性。2-APB 并不能激活 TRPV4 通道,但当其相应位点 N426 与 W733 突变为 H426 与 W733 时,突变后的 TRPV4 通道变得可以响应 2-APB 刺激。此外,2-APB 的一些结构类似物如二苯基硼酸酐(DPBA)和六氢芬宁^[17]也能激活 TRPV3。日前,Gao 等^[18]研究发现酸性 pH 可以通过诱导 2-APB 的构象改变的方式而增强 2-APB 激活 TRPV3 通道的效力。

自然界存在的一些天然化合物,如从植物中提取的樟脑(camphor)、薄荷(menthol)、香芹酚(carvacrol)、丁香酚(eugenol)、百里香酚(thymol)、甲酚(cresol)、柠檬醛(citral)、及大麻(cannabinoids)等^[19]同样可以激活 TRPV3,但除了能激活 TRPV3 以外,包括上述的 2-APB 在内这些物质同时也可以激活 TRP 通道家族中的其他通道,因而这些物质并不能作为 TRPV3 通道理想的特异性激动剂。目前发现醋酸因香酚(incensole acetate),焦磷酸法尼酯(farnesyl pyrophosphate, FPP)和对 TRPV3 通道具有相对较高的选择性激活能力^[20,21]。醋酸因香酚对 TRPV3 具有较强的激活作用,而对 TRPV1、TRPV2 和 TRPV4 只有轻微的影响。焦磷酸法尼酯是体内甲羟戊酸代谢途径的一种中间产物,可以较为专一地激活 TRPV3,而对其他 TRPV 通道没有影响。

2.4 抑制剂

目前关于 TRPV3 抑制剂的文献报道并不是很多,钌红(Ruthenium red)、2-APB 的结构类似物二苯基四氢呋喃(diphenyltetrahydrofuran, DPTHF)、甲羟戊酸代谢途径的另一种中间产物异戊烯基焦磷酸(isopentenyl pyrophosphate, IPP)均

可以有效抑制 TRPV3 通道电流,但上述物质并非 TRPV3 通道的特异性抑制剂。新近研究发现,17R-resolvin D1^[22](属于消退素中的一种)可以相对特异地抑制 TRPV3 通道电流。

2.5 信号通路和相关小分子物质对 TRPV3 通道功能的调节

当机体受到外界伤害时,受伤组织部位会释放大量炎症因子,这些炎症因子会通过 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)介导的磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)信号通路敏化伤害性痛觉感受器 TRPV1,从而产生痛觉过敏现象。与 TRPV1 类似,TRPV3 通道也受到许多 G 蛋白偶联受体的配体的调控,如 ATP、组胺、缓激肽和乙酰胆碱等。当 Gq/11 偶联受体被激活后,会激活 PLC,从而引起 PIP2 的水解。PIP2 的水解可以增强 TRPV3 通道的活性,研究表明,通道 C 端两个带正电荷的氨基酸残基 R696 与 K705 在 PIP2 抑制 TRPV3 中起到了关键性作用^[23]。与此同时,PLC 信号通路的下游关键信号分子 PKC 可以通过磷酸化 TRPV3 通道蛋白而增强 TRPV3 通道活性。激活后的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路同样可以增强 TRPV3 通道的活性,反过来,TRPV3 通道激活后会促进 TGF- α 及其他 EGFR 配体的释放^[24]。此外 TRPV3 通道还受到 Mg²⁺、胞内 ATP 和分选蛋白 11(sorting nexin 11, SNX11)^[25]的调控,胞内外 Mg²⁺ 均可通过减小 TRPV3 的单通道电流而不影响通道开放几率的方式抑制 TRPV3 通道功能,研究表明 D641 是胞外 Mg²⁺ 作用的关键位点,而 E679 和 E682 对胞内 Mg²⁺ 的抑制作用则起着重要作用^[26]。胞内 ATP 与前文所述 Ca²⁺-CaM 的结合位点一致,对 TRPV3 通道电流起一定的抑制作用。SNX11 通过与 TRPV3 通道的相互作用促进 TRPV3 通道向溶酶体的转运,进而发生降解。

3 TRPV3 通道的生理功能

TRPV3 通道对维持机体的正常生理功能具有重要的意义,目前已发现其参与了温度和疼痛感知,此外,TRPV3 通道在皮肤和毛发的生成过程中也起到了重要的作用。TRPV3 通道功能的异常可能会导致某些疾病的发生,如临床上新近发现的一种比较罕见的人类遗传性疾病--奥姆斯特德综合征(Olmsted syndrome, OS)就与 TRPV3 通道的获得性功能突密

切相关。

3.1 疼痛及温度感知

已有相关证据表明表皮中 TRPV3 通道参与感觉传导,但表达 TRPV3 通道的皮肤角质化细胞与感觉神经末端并未形成突触,推测某些小分子物质可以在表皮细胞与感觉神经末端之间形成“桥梁”,完成信号传递。当使用热或 TRPV3 激动剂刺激 TRPV3 阳性的表皮细胞时,会促进前列腺素 E2 (prostaglandin E2、PGE2)、ATP、NO、白细胞介素-1 α (interleukin 1 α , IL-1 α)及 TGF- β 等物质的释放^[27,28]。这些物质敏化支配皮肤的感觉神经末梢,完成信号传递,从而产生特定的生理学效应。如在过表达 TRPV3 通道的小鼠(已排除 TRPV1 的干扰)可出现热痛觉过敏现象,使用 COX 酶抑制剂布洛芬则可以减缓这一现象。Bang^[20,22,29]等发现 FPP 可以诱导 TRPV3 依赖的急性疼痛反应,前提是 TRPV3 通道已经过敏化处理,IPP 与 17R-resolvin D1 均可以减缓 FPP 诱导的急性疼痛反应。

Mandadi 等^[30]发现当 TRPV1 缺陷型的背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)与角质化细胞共培养,使用热刺激后,DRG 胞内 Ca²⁺ 浓度升高,而当使用 P2 嘌呤受体拮抗剂时,这种效应则会消失。他们观察到热激活角质化细胞后会促进 ATP 的释放,而激活 TRPV3 缺陷型角质化细胞后所释放的 ATP 大大减少。TRPV3 通道的激活促进上述物质的释放机制尚不清楚,可以推测 Ca²⁺ 依赖的信号途径在此过程中起到不可或缺的作用。例如,Huang 等发现过表达 TRPV3 的转基因小鼠会出现热痛觉过敏现象,出现这一现象的原因可能是通过活化 Ca²⁺ 依赖的环氧合酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)活性,从而介导 PGE2 的合成。PGE2 通过与 G 蛋白偶联的 EP1 或 EP4 受体结合后,敏化 DRG 上的 TRPV1,从而产生热痛觉过敏现象。角质化细胞中 TRPV3 依赖的 NO 生成并不是通过经典的 NO 合酶途径合成,而是依赖于亚硝酸盐的降解。

TRPV3 通道广泛分布在皮肤角质化细胞,且能被热温(31~39 °C)激活,早期人们认为其在温度感知方面起着重要的作用,并在这一方面进行了较为深入的研究。转基因小鼠模型为我们了解 TRPV3 通道的生理功能提供了很好的思路,Moqrich 等^[31]发现了 TRPV3 缺陷型小鼠在室温感知与急性热痛方面有一定缺陷,但其他感知方式并没有受到影响。后来 Huang^[32]等发现 TRPV3 缺陷型小鼠对温度的感知与小鼠的品系和性别有关。一个合理的解释是,表达在皮肤和神经元的其他温度敏感性 TRP 通道在温度感知方面弥补了 TRPV3 通道的温度感知功能。

3.2 皮肤及毛发的形成

大量的实验证据表明,TRPV3 通道对于维持皮肤及毛发的正常功能起着十分重要的作用。Cheng 等^[24]发现 TRPV3 缺陷型小鼠的毛发及胡须均呈卷曲状,这与其温度敏感特性无关,因为另一种与 TRPV3 共表达在皮肤角质化细胞中的温度敏感型 TRPV4 缺陷型小鼠并不会出现卷毛特征。EGFR 缺陷型小鼠与 TRPV3 缺陷型小鼠在毛发方面呈现类似的性状,进一步的研究表明,TRPV3 与 EGFR 形成信号复合体,EGFR 信号通路的激活增强 TRPV3 通道的活性,进而促进 TGF- α 的释放,调控角质化细胞的分化。此外,TRPV3 通道的活化可以调节转谷氨酰胺酶的活性,此酶对角质化细胞的角化具有重要作用。

3.3 遗传性皮肤病

在人类中存在一种与 TRPV3 通道功能异常密切联系的遗传性皮肤病-奥姆斯特德综合征(Olmsted syndrome, OS),该病主要表现为手、脚,口腔周围严重角质化,秃头以及严重的瘙痒。OS 的发病机理尚不清楚,目前人们认为突变后的 TRPV3 通道持续开放,导致胞内 Ca²⁺ 浓度升高,进而诱导细胞凋亡从而促进了 OS 的发生。现阶段已发现 OS 患者中存在多种 TRPV3 突变体,包括 573 位甘氨酸突变为丝氨酸、半胱氨酸或丙氨酸,580 位谷氨酰胺突变为脯氨酸,673 位亮氨酸突变为苯丙氨酸以及 692 位色氨酸突变为甘氨酸或半胱氨酸^[2,33,34]。

4 靶向 TRPV3 的药物设计

TRPV1、TRPA1 在痛觉感受中起到了十分重要的作用,目前关于靶向这两种通道的药物设计已有较多的报道,相较而言,关于靶向 TRPV3 的药物设计则鲜有报道。鉴于 TRPV3 通道在疼痛与瘙痒中也起到一定的作用,Hydra 公司开发出两种 TRPV3 拮抗剂,分别是四氢喹啉酰胺与喹啉酮^[35,36]。Glenmark 制药公司在预临床炎症与神经疼痛模型中研发出一种 TRPV3 拮抗剂 GRC15300^[37],目前,GRC15300 已通过临床一期试验,已顺利进入后续阶段的试验。Arthur R Gomtsyan 等^[38]新近发现吡啶甲醇的衍生物可以作为一种新型的 TRPV3 通道特异性拮抗剂,具有较好的临床应用前景。

5 总结与展望

本文总结了现阶段对 TRPV3 通道的认知,明确了它的激活特性和门控调节,以及其在机体生理病理过程中所扮演的角色。然而,目前还存在许多待解决的问题。TRPV3 是 TRPV 通道家族中唯一具有敏化特性的通道,TRPV3 通道电流敏化之初非常小,那么静息状态下通道如何参与机体的生理功能调节目前尚不清楚。为什么 TRPV3 通道具有独特的敏化特性,通道蛋白是否具有决定敏化反应的特殊结构?在不久的将来,待 TRPV3 通道蛋白的结构解析之后,将会有助于上述问题的回答与解决。随着 TRPV3 通道特异性激动剂与拮抗剂的相继研发,可能为治疗与 TRPV3 通道相关的疾病提供一种很好的解决办法。

参考文献(References)

- [1] Lee Y, Hong S, Cui M, et al. Transient receptor potential vanilloid type 1 antagonists: a patent review (2011 - 2014)[J]. Expert opinion on therapeutic patents, 2015, 25(3): 291-318
- [2] Lin Z, Chen Q, Lee M, et al. Exome sequencing reveals mutations in TRPV3 as a cause of Olmsted syndrome [J]. American journal of human genetics, 2012, 90(3): 558-564
- [3] Xu H, Ramsey IS, Kotecha SA, et al. TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel [J]. Nature, 2002, 418(6894): 181-186
- [4] Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, et al. A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes [J]. Science. 2002, 296(5575): 2046-2049
- [5] Smith GD, Gunthorpe MJ, Kelsell RE, et al. TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein[J]. Nature, 2002, 418(6894): 186-190

- [6] Gees M, Colsoul B, Nilius B. The role of transient receptor potential cation channels in Ca^{2+} signaling[J]. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2010, 2(10): a003962
- [7] Liao M, Cao E, Julius D, et al. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy[J]. Nature, 2013, 504(7478): 107-112
- [8] De Petrocellis L, Orlando P, Moriello AS, et al. Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation [J]. Acta physiologica, 2012, 204(2): 255-266
- [9] Bishnoi M, Kondepudi KK, Gupta A, et al. Expression of multiple Transient Receptor Potential channel genes in murine 3T3-L1 cell lines and adipose tissue [J]. Pharmacological reports, 2013, 65 (3): 751-755
- [10] Murphy TV, Kanagarajah A, Toemoe S, et al. TRPV3 expression and vasodilator function in isolated uterine radial arteries from non-pregnant and pregnant rats [J]. Vascular pharmacology, 2016[Epub ahead of print]
- [11] Xiao R, Tang J, Wang C, et al. Calcium plays a central role in the sensitization of TRPV3 channel to repetitive stimulations [J]. The Journal of biological chemistry, 2008, 283(10): 6162-6174
- [12] Liu B, Yao J, Zhu MX, et al. Hysteresis of gating underlines sensitization of TRPV3 channels [J]. The Journal of general physiology, 2011, 138(5): 509-520
- [13] Grandl J, Hu H, Bandell M, et al. Pore region of TRPV3 ion channel is specifically required for heat activation [J]. Nature neuroscience, 2008, 11(9): 1007-1013
- [14] Kim SE, Patapoutian A, Grandl J. Single residues in the outer pore of TRPV1 and TRPV3 have temperature-dependent conformations[J]. PloS one, 2013, 8(3): e59593
- [15] Yao J, Liu B, Qin F. Modular thermal sensors in temperature-gated transient receptor potential (TRP) channels [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(27): 11109-11114
- [16] Hu H, Grandl J, Bandell M, et al. Two amino acid residues determine 2-APB sensitivity of the ion channels TRPV3 and TRPV4 [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(5): 1626-1631
- [17] Deering-Rice CE, Mitchell VK, Romero EG, et al. A 2-APB Analogue with Greater Selectivity for Human TRPV3 [J]. Pharmacology research & perspectives, 2014, 2(5): e00062
- [18] Gao L, Yang P, Qin P, et al. Selective potentiation of 2-APB-induced activation of TRPV1-3 channels by acid [J]. Scientific reports, 2016, 6: 20791
- [19] Vogt-Eisele AK, Weber K, Sherkheli MA, et al. Monoterpenoid agonists of TRPV3[J]. British journal of pharmacology, 2007, 151(4): 530-540
- [20] Bang S, Yoo S, Yang TJ, et al. Farnesyl pyrophosphate is a novel pain-producing molecule via specific activation of TRPV3 [J]. The Journal of biological chemistry, 2010, 285(25): 19362-19371
- [21] Moussaieff A, Yu J, Zhu H, et al. Protective effects of incensole acetate on cerebral ischemic injury [J]. Brain research, 2012, 1443: 89-97
- [22] Bang S, Yoo S, Yang TJ, et al. 17(R)-resolvin D1 specifically inhibits transient receptor potential ion channel vanilloid 3 leading to peripheral antinociception[J]. British journal of pharmacology, 2012, 165(3): 683-692
- [23] Doerner JF, Hatt H, Ramsey IS. Voltage- and temperature-dependent activation of TRPV3 channels is potentiated by receptor-mediated PI (4,5)P2 hydrolysis [J]. The Journal of general physiology, 2011, 137 (3): 271-288
- [24] Cheng X, Jin J, Hu L, et al. TRP channel regulates EGFR signaling in hair morphogenesis and skin barrier formation[J]. Cell, 2010, 141(2): 331-343
- [25] Li C, Ma W, Yin S, et al. Sorting Nexin 11 Regulates Lysosomal Degradation of Plasma Membrane TRPV3 [J]. Traffic, 2016, 17(5): 500-514
- [26] Luo J, Stewart R, Berdeaux R, et al. Tonic inhibition of TRPV3 by Mg^{2+} in mouse epidermal keratinocytes [J]. The Journal of investigative dermatology, 2012, 132(9): 2158-2165
- [27] Huang SM, Lee H, Chung MK, et al. Overexpressed transient receptor potential vanilloid 3 ion channels in skin keratinocytes modulate pain sensitivity via prostaglandin E2 [J]. The Journal of neuroscience, 2008, 28(51): 13727-13737
- [28] Miyamoto T, Petrus MJ, Dubin AE, et al. TRPV3 regulates nitric oxide synthase-independent nitric oxide synthesis in the skin [J]. Nature communications, 2011, 2: 369-393
- [29] Bang S, Yoo S, Yang TJ, et al. Isopentenyl pyrophosphate is a novel antinociceptive substance that inhibits TRPV3 and TRPA1 ion channels[J]. Pain, 2011, 152(5): 1156-1164
- [30] Mandadi S, Sokabe T, Shibasaki K, et al. TRPV3 in keratinocytes transmits temperature information to sensory neurons via ATP [J]. Pflügers Archiv: European journal of physiology, 2009, 458 (6): 1093-1102
- [31] Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, et al. Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin [J]. Science, 2005, 307(5714): 1468-1472
- [32] Huang SM, Li X, Yu Y, et al. TRPV3 and TRPV4 ion channels are not major contributors to mouse heat sensation [J]. Molecular pain, 2011, 7: 37
- [33] Duchatelet S, Pruvost S, de Veer S, et al. A new TRPV3 missense mutation in a patient with Olmsted syndrome and erythromelalgia[J]. JAMA dermatology, 2014, 150(3): 303-306
- [34] Kariminejad A, Barzegar M, Abdollahimajd F, et al. Olmsted syndrome in an Iranian boy with a new de novo mutation in TRPV3 [J]. Clinical and experimental dermatology, 2014, 39(4): 492-495
- [35] Chong J, Fanger, C, Moran, et al. Compounds for modulating TRPV3 function[P]. WO/2006/122156, 2006
- [36] Chong J, Fanger, C, Larsen, et al. Compounds for modulating TRPV3 function[P]. WO/2007/056124, 2007
- [37] Reilly RM, Kym PR. Analgesic potential of TRPV3 antagonists[J]. Current topics in medicinal chemistry, 2011, 11(17): 2210-2215
- [38] Gomtsyan AR, Schmidt RG, Bayburt EK, et al. Synthesis and Pharmacology of (Pyridin-2-yl)methanol Derivatives as Novel and Selective Transient Receptor Potential Vanilloid 3 (TRPV3) Antagonists[J]. Journal of medicinal chemistry, 2016[Epub ahead of print]